



TITLE:

Retinitis Pigmentosa with EYS Mutations Is the Most Prevalent Inherited Retinal Dystrophy in Japanese Populations(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ohashi(Arai), Yuuki

CITATION:

Ohashi(Arai), Yuuki. Retinitis Pigmentosa with EYS Mutations Is the Most Prevalent Inherited Retinal Dystrophy in Japanese Populations. 京都大学, 2016, 博士(社会健康医学)

ISSUE DATE:

2016-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20057>

RIGHT:

京都大学	博士(社会健康医学)	氏 名	大橋(荒井) 優気
論文題目	Retinitis Pigmentosa with <i>EYS</i> Mutations Is the Most Prevalent Inherited Retinal Dystrophy in Japanese Populations. (<i>EYS</i> 変異を有する網膜色素変性が日本における遺伝性網膜変性の最も高頻度を占める)		
(論文内容の要旨)			
<p>遺伝性網膜変性疾患(IRD)は臨床的に幅広い症状を呈し、遺伝的異質性も高い。中でも代表的な網膜色素変性(RP)は疾病頻度が 1/3000-4000 人と報告されている。その典型的な病状は、桿体細胞の変性に続いて錐体の細胞死が起こるため、臨床症状として、夜盲と視野狭窄に続き視力や色の見え方の障害を呈す。非症候性 RP の原因遺伝子が 50 種類以上特定されており、遺伝子異常と表現型の関連情報の蓄積や、新規原因遺伝子の探索研究が行われているものの、現在、特に本邦ではその一部が解明されているに過ぎない。本研究は日本人における IRD の遺伝子変異に関するデータを蓄積し、原因遺伝子の頻度とその傾向を示すことを目的とした。先端医療センター病院と理化学研究所の倫理委員会の承認を得ている。対象は、2008 年 10 月～2014 年 5 月、先端医療センター病院 RP 外来で、遺伝カウンセリングの後、研究参加の同意が得られた IRD 患者とその家族 412 名(発端者 349 名、家系内発症者 26 名、発症していない家系員 37 名)とした。遺伝子解析は、IRD の既報の原因遺伝子に対し、直接シーケンス法を用い、RP に対しては 15 遺伝子と 27 遺伝子を組み合わせて解析し、RP 以外の疾患に対しては、疾患特異的な遺伝子を解析した。解析結果に対し、複数データベース照合と、新規変異検出の場合 in silico 解析により機能予測評価した。臨床診断は、各種眼科学的検査結果と専門外来担当医師の診察に基づいている。既往歴・家族歴等の家系情報から家系図を描写し、遺伝形式を評価・予測した。対象の疾患は 313/349 人(89.6%)が RP であり、既報からの予測頻度よりも高く、本研究のフィールド(RP 外来)の特徴の反映と言える。</p> <p>遺伝子解析の結果、RP 患者 157/313 人に変異が検出された。論文ではバリエントの検出率の記載に留まっているが、遺伝子診断として病的原因かどうか追加検討し、既知病的変異にて 57 人(18.2%)が遺伝子診断に至った。このうち EYS 遺伝子変異による診断が最も多く 28 人(49.1%)であった。新規変異に対しては、個人の遺伝子解析で診断が確定しなかった 1 家系の家系解析により、遺伝子診断を確定することができた。さらに、新規短縮型変異で、ホモ接合体 2 人と、既知病的変異との複合ヘテロ接合体 3 人に対し、新たに遺伝子診断を確定した。一方、RP 以外疾患では、19/36 人(52.8%)において既知病的変異により遺伝子診断が確定した。本邦のより網羅的な RP の遺伝子解析の報告(大石ら, 2014)では、診断率は 36.8%と本研究の結果より高かった。その内訳は、arRP では EYS 遺伝子が最も高頻度で、adRP では順不同であるものの、上位を RHO 遺伝子と PRPH2 遺伝子の二遺伝子が占める点で共通していた。これら診断率が高かった遺伝子はいずれも、本研究で全エクソンを解析している遺伝子であった。続いて大石らの結果で診断がついている USH2A、RP1L1、PDE6B は本研究では全エクソン解析しておらず、</p>			

診断に至る結果が得られていない。 本研究の限界として、解析遺伝子・エクソンが限定的である中での結果であり、診断率への影響が考えられる。また、一医療機関でリクルートした対象であり、日本を代表しているとは言い切れないが、連続症例であることと、RP の専門外来として全国的に幅広い地域からの受診があることから今回のデータを報告した。今後、より網羅的な解析方法や家系解析の充実、日本人集団のデータ蓄積のシステム構築を含め、更なる検討を継続する必要があると考える。
（論文審査の結果の要旨） 遺伝性網膜変性疾患(IRD)は臨床的に幅広い症状を呈し、遺伝的異質性も高い。網膜色素変性(RP)が代表的疾患(群)で、非症候群性 RP の原因として 50 種以上の遺伝子が特定されている。日本人における IRD の遺伝子変異に関するデータを蓄積し、原因遺伝子の頻度とその傾向を示すことを目的とした。 IRD 患者とその家族 412 名(うち発端者 349 名)に対し、直接シーケンス法で、既報の原因遺伝子を解析した。RP 以外疾患に対しては、疾患特異的な遺伝子を解析した。検出された解析結果を複数のデータベース照合と in silico 解析により評価した。臨床診断は、各種眼科学的検査により総合的に行い、遺伝形式は、既往歴・家族歴を確認し、家系情報から家系図を描写し、予測した。 遺伝子解析の結果、RP 患者 157/313 人に変異が検出され、既知病的変異にて 57 人(18.2%)が遺伝子診断に至った。このうち EYS 遺伝子変異による診断が最も多く 28 人(49.1%)であった。新規変異に対しては、家系解析により遺伝子診断を確定した 1 家系と、新規短縮型変異 5 人の新たな遺伝子診断を確定した。RP 以外疾患では 19/36 人(52.8%)で既知病的変異により遺伝子診断が確定した。今後、より網羅的な解析方法や家系解析の充実、日本人集団のデータ蓄積のシステム構築を含め、更なる検討を継続していくための土台となる結果を示した。 以上の研究は、遺伝性異質性の高い IRD に対し、原因遺伝子の頻度とその傾向を明らかにすることに貢献し、遺伝医療として眼科診療に寄与するところが大い。
したがって、本論文は博士（社会健康医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 9 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降